

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/176-2022

решение диссертационного совета от 24 января 2023 года № 1

О присуждении Ивашкину Константину Владимировичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени», в виде рукописи по специальности 3.1.18. Внутренние болезни принята к защите 13 декабря 2022 года, протокол № 6/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Ивашкин Константин Владимирович 1985 года рождения в 2019 году окончил ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Сравнительный анализ клинико-иммунологических показателей, эффективности терапии и жизненного прогноза больных аутоиммунным гепатитом и перекрестными синдромами АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ» защитил в

жизненного прогноза больных аутоиммунным гепатитом и перекрестными синдромами АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ» защитил в 2013 году в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

С 2022 года работает профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени» 3.1.18. Внутренние болезни выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, профессор, Широкова Елена Николаевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Ливзан Мария Анатольевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор; кафедра факультетской терапии и гастроэнтерологии, заведующий кафедрой; Министерство здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу, главный внештатный специалист-терапевт; председатель Омского совета ректоров, член Российского Союза ректоров;

- Никитин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета, заведующий кафедрой:

- Райхельсон Карина Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет", профессор, выполняющий лечебную работу – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном заключении: доктором медицинских наук, профессором, Полуниной Татьяной Евгеньевной – профессора кафедры внутренних болезней и гастроэнтерологии, указала, что, диссертационная работа Ивашкина Константина Владимировича «Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность

которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение – создание и научное обоснование критериев диагностики и лечения пациентов с лихорадкой, синдромом избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокацией, формулировка диагностических критериев и оценка вклада синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в развитие осложнений со стороны других органов и систем, а также оценка вклада синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации в показатели летальности у пациентов с циррозом печени различной этиологии. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Ивашкин Константин Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Соискатель имеет 38 печатных работ, из них по теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, в том числе: в изданиях из Перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России – 11 статей, в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts – 11 статей.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1. Ивашкин К.В.** Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. /

- Ивашкин К.В.**, Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., Плюснин С.В., Жаркова М.С., Масленников Р.В., Схиртладзе М.Р., Маевская М.В. // **Кардиология**. – 2019. – Т. 59. – No 4. – С. 67–73. 6/0,75 с. ИФ – 0.395, Q4.
2. **Ivashkin, K.V.** The microbiota of the gastrointestinal tract: What do we know? Zolnikova, O.Y., **Ivashkin, K.V.**, Korneeva, V.R., Ivashkin, V.T. **Voprosy Detskoi Dietologii**. – 2020. – Т. 18. – No 1. – С. 48–55. 7/0,875 с. ИФ – 0.309, Q4.
3. **Ivashkin K.** Gut Dysbiosis is Associated with Poorer Long-Term Prognosis in Cirrhosis / Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., Poluektova E., Shirokova E., **Ivashkin K.** // **World Journal of Hepatology**. – 2021. – 13(5). – P. 557–570. 13/1,44 с. ИФ – 3.173, Q3.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", г. Москва – Арутюнова Григория Павловича; доктора медицинских наук, профессора кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ИПО, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Буеверова Алексея Олеговича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург – Успенского Юрия Павловича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований были сформулированы и обоснованы критерии диагностики и лечения пациентов с циррозом печени и лихорадкой, синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации (СИБР и БТ), а также оценен вклад СИБР и патологической БТ в развитие осложнений со стороны других органов и систем. Произведена оценка вклада СИБР и патологической БТ в показатели летальности у пациентов с циррозом печени различной этиологии.

Предложенный план обследования пациентов с осложненным циррозом печени, а также использованные в исследовании принципы медикаментозной терапии позволили значительно сократить летальность и уменьшить период госпитализации.

Предложен принципиально новый способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии 20% раствора альбумина 1 раз в 2 недели.

Доказано, что риск развития лихорадки у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh в среднем выше в два раза по сравнению с пациентами, имеющими цирроз класса В. Кроме того, доказано, что у пациентов с циррозом класса С, алкогольной этиологией цирроза, с наличием печеночной энцефалопатии 2–3 степени и с резистентным асцитом риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

Установлено достоверное ($p=0,028$) снижение содержания моноцитов в периферической крови у пациентов группы с лихорадкой. Моноциты служат

составной частью клеток иннатной иммунной системы и обнаруженный факт можно расценить как свидетельство снижения иммунного потенциала у больных с циррозом и лихорадкой.

Описаны независимые факторы риска развития лихорадки инфекционной природы, а именно: алкогольная этиология цирроза ($p=0,015$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$), низкий уровень холинэстеразы ($p=0,031$) и повышенный уровень билирубина ($p=0,035$). Кроме этого, были описаны независимые факторы риска развития лихорадки неустановленной этиологии, а именно: резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Установлено, что нормализация температуры, как индикатор успешного лечения инфекции, служит отправной точкой для последующего улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности печеночной энцефалопатии. Предположительно, терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие, собственно, PGE2 и cAMP, более чувствительны у этой группы пациентов даже к небольшому повышению концентраций пирогенных цитокинов, по сравнению с другими группами больных.

Получены более высокие значения показателей воспаления, (СОЭ и С-реактивный белок (СРБ)) у пациентов с циррозом печени и СИБР в сравнении с больными циррозом, но без СИБР. Эти данные позволяют говорить о возможной сопряженности СИБР с системным воспалением у пациентов с тяжелым течением цирроза печени.

Доказана связь между увеличением тяжести заболевания печени в соответствии со шкалой Child-Pugh и нарастанием концентрации липополисахарид-связывающего белка в крови (ЛПС-СБ). Определение ЛПС-СБ в асцитической жидкости служит надежным маркером патологической БТ. В случаях присоединения бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени средние значения ЛПС-СБ и СРБ в сыворотке крови больных с

циррозом печени повышались синхронно и статистически достоверно превышали значения у пациентов с циррозом без инфекционных осложнений.

Показано, что специфичным маркером патологической БТ у пациентов с декомпенсированным циррозом может выступать преимущественно ЛПС-СБ; существует высокая корреляционная связь между концентрацией ЛПС-СБ при циррозе печени различной этиологии с тяжестью и прогрессированием заболевания по шкале Child-Pugh ($p=0,001$), а также с декомпенсацией заболевания и появлением асцита ($p<0,001$), СИБР в тонкой кишке ($p=0,001$) и патологической БТ ($p=0,016$).

Установлено, что БТ сопровождается почти у всех пациентов с циррозом печени эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). СИБР клинически манифестирует лихорадкой (44,4%), нарушением стула (44,4%), болью в животе (55,5%) и парезом кишечника (77,7%). Абдоминальная боль при циррозе печени выступает индикатором БТ, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием СИБР.

Доказано отсутствие взаимосвязи между тяжестью цирроза печени и появлением клинических и структурно-функциональных изменений, указывающих на повреждение поджелудочной железы.

Установлено, что наличие СИБР и патологической БТ не оказывают отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Об этом говорят низкие концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке и асцитической жидкости, а также низкий уровень общего белка в асцитической жидкости.

Установлены наиболее значимые прогностические показатели неблагоприятного исхода: энцефалопатия в анамнезе ($p=0,001$), снижение альбумина ($p=0,002$), повышение билирубина ($p<0,049$), резистентный ($p<0,001$) или не резистентный ($p=0,004$) асцит, гепаторенальный синдром ($p=0,011$), гемодинамические нарушения ($p<0,001$), сумма баллов по шкале Child-Pugh ($p<0,001$) и выраженность портальной.

Установлено, что системное воспаление существенно повышает риск летального исхода у пациентов с циррозом печени. Эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% выживших в течение года. Среднее число лейкоцитов достоверно выше в подгруппе умерших по сравнению с выжившими ($7,5 \pm 3,3$ и $5,1 \pm 1,6$; $p=0,01$). Среди выживших основной причиной развития воспаления была острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (83,3%; $p < 0,001$). Среди умерших основной причиной системного воспалительного ответа были инфекции (80,9%) и реже острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%).

Сформулированы независимые факторы ухудшения жизненного прогноза. К ним относятся развитие сепсиса ($p < 0,001$), нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической БТ ($p=0,009$), повышение креатинина ($p=0,006$), снижение натрия ($p=0,004$), а также тяжесть течения и стадия заболевания ($p < 0,001$).

Теоретическая значимость исследования

Материалы диссертации расширяют имеющиеся представления о частоте СИБР и патологической БТ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии, уточняют характер вовлечения в патологический процесс других органов и систем, дают представление о частоте и выраженности развития осложнений, а также описывают прогностически значимые лабораторные и клинические изменения. Полученные в данной работе результаты позволяют сформировать принципиально новые рекомендации по лечению пациентов с циррозом печени, что позволит значительно снизить внутрибольничную летальность таких пациентов, сократить сроки госпитализации и стоимость расходов на лечение. В работе проведен глубокий многофакторный анализ различных показателей, влияющих на течение заболевания, риск развития осложнений и жизненный прогноз пациентов с циррозом печени различной этиологии.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в клиническую практику терапевтического отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ №2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, а также в работе лечебных учреждений Российской Федерации при обследовании и лечении пациентов с диагнозом цирроз печени, синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации. В учебно-методической работе материалы данного исследования используются на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при работе со студентами и курсантами факультета последипломного образования.

Разработанная технология обследования пациентов с осложненным циррозом печени, а также использованные в исследовании принципы медикаментозной терапии позволили в два раза сократить летальность и на 50% уменьшить период нахождения таких пациентов в стационаре отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского Университета, а также уменьшить количество повторных госпитализаций и существенно сократить расходы на лечение.

Оценка достоверности результатов исследования показала, что диссертационное исследование базируется на анализе клинической практики и подтверждается большим объемом полученного клинико-лабораторного материала, применением методик [(клинические критерии MELD и IAC; определение концентрации IL-1, IL-6 и TNF α в сыворотке крови иммуноферментным анализом (ELISA); определение бактериальной ДНК в асцитической жидкости при помощи ПЦР; определение СИБР с использованием водородного дыхательного теста; оценка функции

поджелудочной железы с определением фекальной панкреатической эластазы-1 иммуноферментным методом (ELISA Pancreatic Elastase stool test); оценка структурно-функциональных параметров миокарда с помощью ЭХО-КГ с использованием тканевого доплера (Siemens Acuson Sequoia); оценка сократительной функции сердца с определением в крови и асцитической жидкости мозгового натрийуретического пептида В-типа (ADVIA Centaur BNP Siemens Inc.)], адекватных поставленным задачам и использованием современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений достоверна.

Теория диссертационной работы построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно и решены с применением современных методов статистической обработки материала и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (183 источника, из них 16 отечественных и 167 зарубежных). В первичной документации полностью отражен объем проведенных исследований, а также статистическая обработка данных. Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор непосредственно участвовал во всех этапах исследования, начиная от формулировки целей, задач и их практического выполнения, и заканчивая анализом и описанием

полученных данных, внедрением результатов исследования на практике, а также созданием научных публикаций и выступлением с докладами на различных всероссийских и международных конференциях; наборе пациентов, их обследовании (клиническое, лабораторное, инструментальное), а также заполнении документации и форм информированного согласия; проведение статистической обработки полученного материала; формулировке практических рекомендаций для врачей общей практики и специалистов стационаров по результатам исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается: наличием последовательного плана исследования; непротиворечивой методологической платформой; основной идейной линией, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены ученого совета и оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Ивашкин Константин Владимирович дал развернутые ответы на задаваемые вопросы и, опираясь на данные своего исследования, аргументировал свою точку зрения: в том числе о практической значимости полученных результатов и необходимости включения ряда показателей в новые клинические рекомендации.

На заседании 24 января 2023 года диссертационный совет постановил: за решение важной научной проблемы и создание единых критериев диагностики и лечения пациентов с циррозом печени, лихорадкой, СИБР и патологической БТ, а также формулировку клинических особенностей и жизненного прогноза таких пациентов, присудить Ивашкину Константину Владимировичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета



Ших Евгения Валекьевна

Ученый секретарь

диссертационного совета

Дроздов Владимир Николаевич

«26» января 2022 года